



Title	鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における局所治療の妥当性評価と次世代シーケンサーによる遺伝子変異に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	対馬, 那由多
Description	配架番号 : 1707
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7204号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91853
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TSUSHIMA_Nayuta_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 対馬 那由多

審査担当者 主査 教授 加藤 達哉
副査 教授 近藤 亨
副査 准教授 橋本 茂

学位論文題名

鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における局所治療の妥当性評価と
次世代シーケンサーによる遺伝子変異に関する研究

(Studies on sinonasal mucosal melanoma: the appropriateness of the local treatment and genetic mutations using targeted next-generation sequencing technology)

鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫は遠隔転移の頻度が高く、予後不良な疾患として知られている。手術と術後放射線治療が標準治療とみなされているが、術式や術後照射の明確な適応基準は確立していない。外切開手術を行う場合、顔面の変形、嚥下機能低下、視機能の低下といった術後の後遺症を避けることはできない。申請者は鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する鼻内内視鏡手術と術後放射線治療の自施設における治療成績を提示し、局所制御療法として妥当と考えられることを示した。併せて治療成績向上のためには遠隔転移の制御が求められることも示した。また、鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫は希少がんであるため、遺伝子変異の解析が進んでおらず、ドライバー遺伝子を対象とした分子標的治療が確立していない。申請者は次世代シーケンサーによる遺伝子変異の解析結果を示し、NRAS 変異が予後不良因子となり得る可能性があること、CTNNB1 変異が免疫チェックポイント阻害薬の耐性と関連している可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授よりβカテニンの核移行の有無により薬物治療の内容を決定しているのかという質問があった。申請者は治療を行ったのは本研究の開始前であるため、臨床経過から薬物治療の内容を決定したと回答した。また、βカテニンの免疫組織化学染色の写真について、弱拡大では核移行の有無の判断が難しく、強拡大での提示が適切であるとの指摘があり、申請者は強拡大での提示に統一すると回答した。次いで、CTNNB1 変異例でβカテニンの核移行が生じる機序について質問があった。申請者は本研究で認めたCTNNB1 変異におけるアミノ酸変異の内容について、S37はGSK-3β、S45はCK-1に関連しており、いずれの変異においてもβカテニンの分解が阻害された結果、核移行が生じていると考えていると回答した。今後の展望として腫瘍内多様性に注意して方針を検討する必要があること、免疫スコアの併用や免疫に着目した研究を進めることが望ましいとの助言があった。

次いで、副査の近藤教授より鼻副鼻腔粘膜悪性黒色の母地は神経節由来と考えられているのかという質問があった。申請者は神経節由来と考えられていると回答した。また、神経節由来ということで特異的な治療はあるのかという質問があり、申請者は把握している範囲に

において特異的な治療はないと回答した。次いで、今回の遺伝子変異解析において変異を認めた遺伝子に関してパスウェイ解析はおこなったのかという質問があった。申請者は単回の次世代シーケンサーによる解析であり、追加での検索は行っていない旨を回答した。今後の展望として、単一の遺伝子変異では頻度が低くとも、上流及び下流の関連する遺伝子変異を解析するとその変異が寄与している割合が高いことが判明する場合もあり、遺伝子変異の実態に近づける可能性があるとの助言があった。

最後に主査の加藤教授より、陽子線治療の2例がいずれも非担癌生存中であることから、今後の治療方針として手術、陽子線治療いずれが適切と考えているのかという質問があった。申請者は陽子線治療で局所制御が得られているのは症例数が少ないことに起因しており、症例数が増えると手術に勝る局所制御が得られるとは考えていないため、切除可能な病変では手術を推奨する治療として提示する旨を回答した。次いで、免疫チェックポイント阻害薬を使用する場合、術前と術後どちらが望ましいと考えているのかについて質問があった。申請者は、免疫チェックポイント阻害薬が奏効する場合は術前の使用がより予後の改善に寄与する可能性があると考えますが、効果がなかった場合には腫瘍の増大により切除範囲が拡大することや切除が不可能となることもあり得るため、切除を先行させる方が妥当と考えていると回答した。また、次世代シーケンサーによる解析の際に、カバレッジを10倍に設定した理由についての質問があった。申請者は、設定に関しては適切な値を判断することは困難であったために既報告を参考にすると回答した。また、学位論文37頁において腫瘍内在性のβカテニンからのシグナルがT細胞の侵入を阻害するとの記載があり、浸潤の方が用語として適切であるとの指摘があり、申請者は適切な記載に修正すると回答した。

また、橋本准教授より、学位論文30頁においてNRAS変異のアミノ酸変異の記載が正しくはG13VであるがG13Yになっていること、同頁のCTNNB1変異のアミノ酸変異の記載が正しくはS37FであるがG12Rとなっていることの指摘があり、申請者は正しい記載に修正すると回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。